

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problems Mailbox.**

⑩ 日本国特許庁 (JP)
⑪ 特許出願公表

⑪ 公表特許公報 (A)

平5-507793

⑪公表 平成5年(1993)11月4日

⑪Int. CL.¹
G 01 N 27/447

識別記号

序内整理番号

審査請求 未請求
子供査請求 有

部門(区分) 6 (1)

7235-2J G 01 N 27/28

7235-2J

331 Z
316 Z*

(全 9 頁)

⑩発明の名称 ミクロ液体構造およびその製造方法

⑪特 願 平3-509783

⑪翻訳文提出日 平4(1992)11月9日

⑪出 願 平3(1991)5月8日

⑪国際出願 PCT/SE91/00327

⑪国際公開番号 WO91/16966

⑪国際公開日 平3(1991)11月14日

優先権主張 ⑪1990年5月10日⑪スウェーデン(SE)⑪9001699-9

⑪発明者 エクストリヨーム, ビヨルン

スウェーデン国 752 52 ウブサラ, イエルブヴエイエン 27

⑪発明者 ヤコブソン, ギュニツラ

スウェーデン国 752 57 ウブサラ, スペツツヴエイエン 20

⑪発明者 オヨーマン, ウーヴェ

スウェーデン国 752 24 ウブサラ, ビヨルクガタン43

⑪出願人 フアーマシア・ビオセンソル・

スウェーデン国エス-751 82 ウブサラ (番地なし)

アクチエボラーグ

⑪代理人 弁理士 高木 千喜 外2名

⑪指定国 A T(広域特許), B E(広域特許), C H(広域特許), D E(広域特許), D K(広域特許), E S(広域特許), F R(広域特許), G B(広域特許), G R(広域特許), I T(広域特許), J P, L U(広域特許), N L(広域特許), S E(広域特許), U S

最終頁に続く

請求の範囲

1. 第1、第2のはば平らな形状安定性基層(1、2)と、弾性材料の中間隔壁層(3)とを包含し、前記隔壁層(3)にくぼみが形成されていて、前記第1、第2の基層のうちの少なくとも1つと共にミクロ空所システムまたはチャンネル・システムを構成していることを特徴とするミクロ液体構造。
2. 請求項1記載のミクロ液体構造において、前記隔壁層(3)の谷底を貫いてくぼみが設けてあって、空所システムまたはチャンネル・システム(4)の側壁を隔壁層(3)によって形成し、頂壁および底壁を基層(1、2)によって形成したことを特徴とするミクロ液体構造。
3. 請求項1または2記載のミクロ液体構造において、隔壁層および少なくとも1つの基層が同じ材料で作ってあることを特徴とするミクロ液体構造。
4. 請求項3記載のミクロ液体構造において、隔壁層(21)の1つと一体であることを特徴とするミクロ液体構造。
5. 請求項1～4のいずれか1項に記載のミクロ液体構造において、前記基層のうちの少なくとも1つが可撓性であることを特徴とするミクロ液体構造。
6. 請求項1～5のいずれか1項に記載のミクロ液体構造において、前記基層(1、2)のうちの少なくとも1つが剛性であることを特徴とするミクロ液体構造。
7. 請求項1～6のいずれか1項に記載のミクロ液体構

造において、隔壁層構造(3)が基層間のスペース全体を占めておらず、この構造によって構成されるチャンネルまたは空所(4)の壁部材を形成していることを特徴とするミクロ液体構造。

8. 請求項1～7のいずれか1項に記載のミクロ液体構造において、前記構造が毛管電気泳動のためのプレートであることを特徴とするミクロ液体構造。

9. 請求項8記載のミクロ液体構造において、基層(1、2)のうちの1つに配置した検出器手段(7)を包含することを特徴とするミクロ液体構造。

10. 請求項1～9のいずれか1項に記載のミクロ液体構造において、前記構造が、基層(1、2)によって分離された少なくとも2つの隔壁層(3)を包含し、一方の隔壁層のチャンネルまたは空所が、中間の基層に設けた孔によって隣の層のチャンネルまたは空所に接続していることを特徴とするミクロ液体構造。

11. 第1、第2のはば平らな形状安定性基層(1、2)と、弾性材料の中間隔壁層(3)とを包含し、前記隔壁層(3)にくぼみが形成されていて、前記第1、第2の基層のうちの少なくとも1つと共にミクロ空所システムまたはチャンネル・システムを構成しているミクロ液体構造を製造する方法であって、(I)所置の隔壁層の几何学形状に対応するレリーフ・パターンを有する平らな型面を設け、隔壁層材料をオプションとして第1の基層(2)に取り付けるあるいはそれと一緒に形成する段階と、(II)前記型面に対して隔壁層(3)を成

形する段階と、(b)型から取り出した後に第2の基層(1)およびオプションとして前記第1の基層(2)を隔離層(3)の両側に取り付けてチャンネルまたは空所システム(4)を完成する段階とを包含することを特徴とする方法。

12. 請求項1記載の方法において、

- a) 所望の隔離層幾何学形状に対応するレリーフ・パターンを有する扁平な型を設ける段階と、
- b) この型に第1基層(2)を取り付ける段階と、
- c) 型面と基層(2)の間に構成されたキャビティに導入する段階と、
- d) 段階または温度低下によって前記の注入したポリマーを安定化する段階と、
- e) 型から基層/隔離層組立(2、3)を取り出す段階と、
- f) 前記組立(2、3)の隔離層(3)に第2の基層(1)を取り付ける段階

とを包含することを特徴とする方法。

13. 請求項1記載の方法において、

- a) 所望の隔離層幾何学形状に対応するレリーフ・パターンを有する扁平な型を設ける段階と、
- b) オプションとして第1基層(2)によって支持されるかあるいはそれと一体となっている導電性あるいは熱可塑性隔離層材料を型に取り付け、この組立を、オプションとして加熱しながら一緒にプレスす

る段階と、

- c) 隔離あるいは温度低下によって形成済みの隔離層(3)を安定化する段階と、
- d) 型から隔離層構造を取り出す段階と、
- e) この隔離層(3)に第2基層(1)およびオプションとして前記第1基層(1)に取り付ける段階

とを包含することを特徴とする方法。

14. 請求項1記載の方法において、段階b)、c)で一体の基層/隔離層部材が製造されることを特徴とする方法。

15. 請求項12～14のいずれか1項に記載の方法において、前記架橋が光開始によって行われることを特徴とする方法。

16. 請求項11～15のいずれか1項に記載の方法において、型面の前記レリーフ・パターンが触剤によって作られることを特徴とする方法。

17. 請求の範囲第18項記載の方法において、前記型が单結晶シリコンで作ってあることを特徴とする方法。

明細書

発明の名称

ミクロ液体構造およびその製造方法

発明の分野

本発明は、種々の用途、たとえば、電気泳動作業、毛管クロマトグラフィ、液体分配システム等に用いることのできる改良したミクロ液体構造ならびにそれを製造する方法に関する。

発明の背景

近年の電気泳動技術は、毛管電気泳動を開発した。普通の電気泳動法と同様に、充填された分子は、それらの相対的な移動度に基づいて、電界内に隔離され、測定され得る。毛管電気泳動システムは、基本的には、融解石英毛管からなり、これの内径は約25～100ミクロンである。この融解石英毛管は、緩衝液を満たした2つの瘤を接続している。緩衝液を満たした毛管内で分離が生じ、物質は、毛管を運ぶ集中横方向光線によってUV吸光度またはUV放出蛍光によって検出され得る。

普通のゲル電気泳動に関して、毛管システムを用いた場合、発熱の低下および改良された冷却効果(横断面積対周囲面積の比の低下)により、電界強度がかなり高くなり得る。これは、分離速度を高めると共に極めて高い分解能を与える。

しかしながら、延伸ガラスの毛管はいくつかの欠点を有する。なかでも、分岐したシステムを設けることの困難、ならびに特別な表面特性を有する領域を創作すること

との困難がある。また、極めて細いガラス管を製造することも比較的難しい。さらに、ガラス毛管は、平行チャンネル分析には不適であり、したがって、ほんの少量の液体しか分離できず、分取目的のための分離は非実用的となる。

これらの欠点を克服するために、扁平な構造が開発されたが、この構造では、多数の瘤またはチャンネルが並列に作られている。代表的には、このような扁平構造は、半導体基板、たとえばシリコン・ウェーファに導を触剤し、次いで触剤した表面をカバー・プレートによって覆って電気泳動チャンネルを完成する。しかしながら、このような構造は非常に高価である。さらに、用いる材料が剛性であり、硬質であるから、触剤構の頂端とカバー・プレートとの間に適切なシールを設けることが難しい。触剤基板が半導体であることがほとんどであるから、材料それ自身が電気泳動用途にとって不適であり、したがって、チャンネル側面に、たとえば酸化あるいは成る種の他の材料による被覆によって絶縁表面層を設けなければならない。

発明の要旨

本発明の目的は、毛管電気泳動に適しており、上記の欠点を持たず、比較的安価に製造でき、オプションとして使い捨て式の製品を可能とし、分岐した流れチャンネルを得ることができ、局部的な表面特性を有し、たとえば表面特徴、光学特性および電気特性に關して材料の選択に大きな自由度を与えるミクロ液体構造を提供すること

特表平5-507793 (3)

型を成形した隔壁層から外し、隔壁層の成形面に第2基層を塗布してそれと共に液体流れシステムを完成し、先に行っていないならば、前記第1基層を隔壁層の反対面に取り付けることを特徴とする方法を提供する。

図面の簡単な説明

上記の目的、特徴および利点は、添付図面に開示した以下の説明および付属の請求の範囲から明らかとなろう。

図面において：

第1図は、本発明による毛管電気泳動プレートの一実施例の平面図である。

第2図は、検出器および電気接触手段を包含する、第1図の構造の基層のうちの1つを示す平面図である。

第3図は、上方に開口した液体チャンネルを構成する隔壁層を支持する、第1図の構造の後方の基層の平面図である。

第4図は、第1図の構造の部分横断面図である。

第5図は、本発明による毛管電気泳動プレートの別の実施例である。

第6図は、第3図のものに対応する多数の基層／隔壁層組立体制造を説明する概略図である。

第7A図は、3つの重なった隔壁層と中間基層とからなるサンドウィッチ構造の概略横断面図であり、第7B図は、このサンドウィッチ構造を構成するのに用いられる1つの基層／隔壁層組立体制造の横断面図である。

第8図は、一体の隔壁層・基層を包含する構造の部分横断面図である。

とにある。

本発明の別の目的は、毛管電気泳動に加えて、他の用途、たとえば、毛管クロマトグラフィ、ミクロ反応空所を用いる作業、小型化液体送達ユニット等にも適するミクロ液体構造を提供することにある。

本発明のまた別の目的は、いくつかの平面にチャンネルまたは空所を有し、分析または反応のための複数のチャンネルまたは空所異なる形状を構成するのを可能とする多階層構造の形をしたミクロ液体構造を提供することにある。

本発明の別の目的は、流れシステムにおいて物質を容易に検出できるミクロ液体構造を提供することにある。

本発明のさらに別の目的は、上記ミクロ液体構造を製造する方法を提供することにある。

したがって、一局面において、本発明は、形状安定材料の第1、第2のほぼ平坦な基層と、弾性材料の中間隔壁層とを包含し、この隔壁層にくぼみが設けてあって、前記第1、第2の基層のうちの少なくとも1つと共にミクロ空所またはチャンネル・システムを構成しているミクロ液体構造に関する。

別の局面によれば、本発明は、このようなミクロ液体構造を製造する方法であって、所望の隔壁層異なる形状・寸法に対応するレリーフ・パターンを持つ平坦面を有する型を用意し、前記液体流れシステムを設け、型面に隔壁層材料を塗布して成形し、この成形をオプションとして置ねる第1基層と一緒にあるいはそれと一体に行い、

第9図は、クランプ手段内に置かれた、第8図に示す構造の部分横断面図である。

第10図は、イオン交換ストリップを包含する基層の別の実施例の概略図である。

第11図は、本発明による毛管電気泳動プレートで実施される電気泳動作業の結果を示すグラフである。

発明の詳細な説明

最も単純な形態において、本発明によるミクロ液体構造は、2つの基層からなり、これらの基層の間には、弾性の隔壁層（基層のうちの少なくとも1つに図示してある）が、所望の液体流れシステム、たとえば1つまたはそれ以上の空所あるいはラビリンス状のチャンネルを形成している。

液体流れシステムを設けるために、隔壁層に、その全體の厚さあるいはその一部を置いてくぼみを設けてもよい。第1の場合、隔壁層は、各空所またはチャンネルの側壁および頂、底壁のうちの一方を形成し、基層のうちの1つが頂、底壁のうちの他方を形成するのに対し、別の場合には、基層が頂、底壁を形成し、隔壁層が側壁を形成する。隔壁層の弾性により、それぞれの基層に対する適切なシールを得ることができる。

その発展形において、本発明の構造は、基層によって分離された2つまたはそれ以上の隔壁層を有する「多階層」サンドwich構造からなり、隣り合った隔壁層における液体流れシステムが中間の基層に設けた孔によって連結している。このようにすれば、たとえば複数な液

れチャンネル・システムを形成することができる。このような多階層構造は、いくつかの基層／隔壁層組立体制を積み上げることによって形成してもよい。

基層は、形状安定性を持っていなければならないが、ここでこの用語が、後述するように比較的広い意味で用いていることは了解されたい。したがって、基層についての以下に述べる目的および要件を考慮したときに容易に明らかとなるように、非弾性材料ばかりでなく中位の弾性材料も考えられる。したがって、基層の目的は、一方では、隔壁層を支持すると共にチャンネル壁あるいは空所壁の一部を構成することにあり、他方では、XY平面において構造の寸法を維持し、確保することにある。ここで、XY平面とは、基層の延在する平面であり、Zはこの平面に対して直角の方向である。したがって、形状安定性とは、特定の用途によって左右される条件の下ではんの少しであるが、明確に定められる寸法変化を与える材料に開示したことである。基層表面は、中位の圧力で効果的なシールが行える良好な平滑性を持たなければならない。このことは、たとえば基層を硬くするか、あるいは、平坦であり、できるならば弾性のある表面に可塑性のフィルムを置くことによって達成され得る。基層（プレート状、シート状、薄板状、薄膜状のいずれでもよい）として適当な材料としては、ガラス、金属、プラスチックであり、プラスチックとしては、たとえばポリエチレン、ポリエチレンテレフタレート（たとえば、Mylar）、非素プラスチック（たとえば、Hostaflex）が

特表平5-507793 (4)

とえば、水銀溶液を伴う用途のためには親水性-疏水性相互作用を持たなければならない。

しかしながら、2つの基層および中間隔離層からなる本発明の基本的な構造に関して、基層と隔離層の両についての要件を同時に満たす材料があることは容易に理解できよう。隔離層および基層のうちの一方または双方を同じ材料で作ってもよい。この場合、隔離層と1つの基層を、後述するように、一体としてもよい。もちろん、上述の多層構造も、このような一體の基層/隔離層ユニットから構成することができる。この点で使用できる材料の一例は、Eostaflonである。

好みしくは、隔離層は、2つの基層によって囲まれた全空間を満たさないが、それの構成するチャンネルまたは空所に充分な壁厚を与える程度には満たしていかなければならない。したがって、たとえば巻き型チャンネルの場合、それを構成している隔離層材料は、同じ巻き型を有するが、横断面積は広くなる。このようにして、より小さいシール面積が得られ、それによって、所与の表面圧力に適用するのに必要な全シール力をより低くすることができる。

隔離層の弾性は、また、Z方向、すなわち基層、隔離層平面に対して直角の方向に作用する力の変化に応じてポンプまたは弁の作用を構造に与えるのにも用いることができる。上述したように、構造を圧縮してポンプ作用を得るのに必要な力が低ければ、それだけ隔離層の広がりを小さくすることができる。

残っているフォトレジスト・マスクを除去し、最後に、膜の基板表面領域を所望の深さに歯削することによって行われ得る。

隔離層の形成は、種々の方法で実施できる。たとえば、一実施例において、隔離層は、刻印、圧印、エンボッシングを伴う圧縮成形作業によって形成される。この場合、隔離層材料（オプションとして基層に取り付けるあるいはそれと一体となっている）は型面に取り付けられ、この粗立体を外力によって一箇にプレスする。材料が熱可塑性である場合、その粘性は、温度の上昇につれて低下し、隔離層に形成されたレリーフ・パターンは、温度の低下につれて固定あるいは安定化する。隔離層を安定化する他の方法としては、たとえばUV照射、粘接、熱等による接合結合がある。この場合、隔離層材料は、柔軟性液体、たとえばシリコーンゴムの層であり、これを基層の表面に被覆する。

別の実施例において、隔離層は、射出成形法によって形成する。この場合、基層は、型面に取り付け、基層および型を外力によって一箇にプレスする。柔軟性液体、たとえばシリコーンゴムを、次に型キャビティに押し込み、その隙に、適当な保型手段、たとえばUV光によって保型される。あるいは、冷却によって安定化されたときに、熱可塑性混合物を注入して隔離層を形成する。

隔離層の高価または安定化が完了したとき、基層/隔離層粗立体を型から取り出す。形成した隔離層の型から

ある。基層における上記の孔（たとえば、サンドウィッチ用途にとって必要である）は、高精度技術、たとえばレーザ穿孔あるいは數値制御式精密機械によって形成できる。

上述したように、隔離層の目的は、チャンネルまたは空所の側壁を構成し、Z方向、すなわち平面に対して直角な方向に所望の弾性を与えることにある。したがって、材料は弾性でなければならない。すなわち、好みしくは、ゴムまたはエラストマーである。適当なタイプの材料の一例は、シリコーンゴムである。他の特殊な例としては、EPDMゴムおよびEostaflonがある。基層/隔離層粗立体（後により詳しく説明する）の製造に用いられる方法に依存して、隔離層材料は、成形材料として満足できる性質、たとえば低い粘度および形状収縮性、効果的なシールを得るために適した硬化要因、たとえばUV光その他の放射線、温度等の他に、適当な硬度を持たなければならない。上記の性質により、精密な型またはダイから安価な重合材料へ正確な幾何学形状・寸法を含めて精密に復写することが可能となる。このような高精度の型またはダイは、たとえば後述するように、単結晶材料に歯削を行うことによって有利に作ることができる。先に述べたように、隔離層の弾性は、基層と隔離層との間、あるいは、隣り合った隔離層の間に非常に良好なシールを得ることを可能とする。隔離層（安定化されたとき）は、好みしくは、基層に結合され、それと共に空所またはチャンネルを構成するときに適当な表面特性を与える表面特性、た

前述のように、隔離層に必要なくばみ形成は、本発明によれば、扁平型、たとえばシートまたはプレートに隔離層を形成することによって達成される。この型は、隔離層が持つことになっている所望の幾何学構造の負の形をしているレリーフ・パターンを設けた成形面を有する。たとえば、この型は、シリコン、石英、セラミック、金属またはプラスチック材料（たとえば、PEBAまたはTeflon等）の基板に歯削、表面被覆、レーザ加工、電気化学歯削、機械加工を施すことによって製作される。隔離層を形成するために用いる型は、もちろん、前述あるいは成形によってマスク型から作ったレプリカであり得る。

このような型を製造するのに好みしい方法は、歯削である。それ故、選ばれる材料は、シリコンまたは石英のような単結晶物質、あるいは、II/V群の物質、たとえば珪化ガリウム、すなわち、明確な表面を気相または液相で化学処理することによって創成し、このような成形法に必要な圧力および温度に耐える機械的/熱的特性を有するような構造/組成を有する材料である。好みしい材料は単結晶シリコンである。

表面に所望のレリーフ・パターンの歯削は、公知の方法、すなわち、歯削ストッパ層を（通常は、酸化によって）基板に設け、感光層（フォトレジスト）を被覆し、所望のレリーフ・パターンを構成するマスクを通して表面を露光し、露光した領域を現像してフォトレジストを除去し、これらの領域に液の歯削ストッパ層を露出させ、

の難易を容易にするために、成形作業前に、型を離型剤、たとえば液相のフルオロテンシドあるいは気相のフルオロポリマーで処理すると好ましい。

型からの取り出し後、第2の基層を隔壁層に取り付けて所定の空所またはチャンネル・システムを完成する。オプションとして、この第2の基層は、後により詳しく説明するように、適当な手段によって隔壁層に共有結合あるいは別の方針で結合する。

隔壁層と基層の間に最適なシールを得るために、特定の用途に使用する時点で、組立体を、それに圧縮力を加えることのできる平らな面の部材の間に置く。このようなクランプ手段は、上述したポンプ作用を組立体に行わせるのにも使用できる。

電気泳動の目的のためには、第2基層が、その各端に接触手段、たとえば金のストリップを備えると共に、検出手段あるいは少なくともその準備手段を備えると有利である。この場合、この第2基層は、再使用可能であると好ましく、隔壁層を取り付けた第1基層が使い捨て式であり、第2基層から分離でき、使用後に、第2基層に新しい基層／隔壁層組立体を容易に設けることができるようになると好ましい。

上述したように、本発明のミクロ液体導通は、もちろん、電気泳動以外のミクロ液体目的のために有利に設計することもできる。たとえば、毛管クロマトグラフィ、ミクロ反応空所等、小型液体通過ユニット、バイオセンサ・フロー・セル等がある。本発明による反応空所は、

たとえば種々の固相合成形態、たとえば2、3の例を上げれば、ペプチドまたはオリゴヌクレオチド合成、PCR、DNA一回相連次反応のために使用できる。

第1図は、本発明による毛管電気泳動プレートを示している。これは、第1の基層1と、第2の基層2と、これらの基層1、2の間に配置した弹性隔壁層3とからなる。隔壁層3にはくぼみを付けてチャンネル4を構成している。明確な図示のためにのみ、ここでは基層2は透明としてある(第1、3図)。

基層1は、形状安定材料、すなわち、非弹性あるいは中位の弾性の材料、たとえばガラスで作っており、その各端部には、たとえば金フィルムからなる電極ストリップ5、6が設けてある。図示のケースでは、基層1は、たとえば一対の金電極8、9の形をした導電性検出器手段7も備えている。これらの金電極は、チャンネル4を横切って配置され、基層の両側で、たとえば金の接触片10、11から延びている。

弹性の隔壁層は、第3図に示すように、第2の基層2、たとえばポリエチル・フィルムに取り付けてある。図示ケースでは、隔壁層3は、チャンネル4を形成したラビリス状構造である。第3図において、隔壁層3は基層2の底に取り付けてあり、したがって、チャンネル4は下向きに開いている。チャンネルの頂部は基層2によって構成されている。隔壁層3は、たとえばシリコーンゴムで作ることができる。

第1図に示すような毛管電気泳動プレートは、第3図

の基層／隔壁層組立体を基層1に取り付けることによって形成される。隔壁層3の弾性により、基層1に対する効果的なシールを得ることができる。表面特性(その重要性については先に説明した)に合わせることによって、基層1と隔壁層3を互いに接着するのに充分な接着性を得ることができる。しかしながら、重る程の材料の組み合わせに対しては、にかわ付けが必要かも知れない。

或る特殊な床阻定例では、第1図の電気泳動プレートを特に参照して、基層はガラスであり、長さ60mm、幅20mm、厚さ約0.5mmである。隔壁層3は、シリコーン、General Electric 670 (General Electric Company) で作っており、ショア硬度90、幅1mmである。チャンネル4の長さは100mmであり、幅250ミクロンである。チャンネル深さ、すなわち、隔壁層の厚さは、50ミクロンであり、体積は1.25マイクロリットルである。電極8、9(金で作り成る)は幅50ミクロンであり、間隔は50ミクロンである。基層2(ポリエチル)は12×40mmであり、厚さは約0.2mmである。

第1図に示す毛管電気泳動プレートで電気泳動分離を行うために、それを2つの平らな面の間に置き、適切な力を加えてプレートを相互に密封サンドwich状態に保持する。チャンネル4には、一端に液滴を加え、真空によってチャンネル内に吸引することによって電気泳動緩衝剤を満たす。次に、サンプルを、オプションとして、ポンプのような弹性構造を使用するか、あるいは隔壁イオン交換導管を使用するかして、チャンネルに分布する。

これについては後述する。第1図に点線12、13で示す緩衝剤浸透紙片をチャンネル4のそれぞれの端に貼り、チャンネルと接触ストリップ5、6の間を接触させ、外部源からの電気泳動電圧を印加する。分離プロセスは検出器7によって監視する。

第5図は、第1図の毛管電気泳動プレートの変形を示す。この図示実施例では、チャンネル4の各端を閉ざし、代わりに、チャンネルは、隔壁層を支持する上方基層2aに形成した孔14、15に開口する。下方の基層(ここでは参照符号1bで示してある)には接触ストリップはない。緩衝剤は、たとえば、各孔14、15の上方に設置した、少量の緩衝剤を満たした容器から供給され得る。外部電圧場を印加するためにこれらの容器内に電極が浸漬してある。

隔壁層3は、たとえば、チャンネル4を含むラビリス状隔壁層構造に対応するレリーフ・パターンを有する簡単な型に基層2を取り付けることによって製作することができる。次に、シリコーン材料を型キャビティに注入し、こうして形成された隔壁層を引き抜いてUV照射によって硬化させる。型から取り出した後の、基層2によって支撑された隔壁層3を第3図に示す。

たとえば、特殊な例として説明した材料および寸法について上述した隔壁層3を取り付けた複数の基層2の製造プロセスの概略が第6図に示してある。この図は、機に並んだ7つの隔壁層3に相当する或るパターンの構造を有する型面を説明することを意図している。

特表平5-507793 (6)

所望の型パターンを有する型プレートは、たとえば、次のようにして製造できる。

シリコン・プレートの表面を1100°Cでオープン内で酸化させて充分な厚さ、たとえば約8000オングストロームの酸化物層を形成する。オープン内で洗浄し、脱水し、ヘキサメチルシランで下塗りした後、スピニングによってフォトレジスト層を塗布し、ベーティングによって安定化させる。所望の型パターンに対応するマスクをプレート表面に置いてから、赤波段部分を露光する。露光したフォトレジスト部分は、現像液波で除去し、酸化物層を膜にし、残っているフォトレジスト・マスクを硬焼きする。揮にされた酸化物を、次に、堿化水素酸/堿化アンモニウムで触剤してシリコンを露出させる（プレートの裏面は、たとえば耐久テープによって保護されている）。次に、フォトレジスト・マスクを適当な溶媒、たとえば、アセトンによって除去する。次に、所望の深さを得るに充分な時間にわたって、酸化物のないシリコン領域を水酸化ポタジウムによって触剤する。こうしてできた型面は所望パターンの第16を有する。

基層/隔壁層ユニット2、3を製作するために、たとえばポリエチル（ここでは、透明なものとして示してある）のフィルムまたはシートを型面上に置く。好みしくは、これは、離型剤で型面およびフィルムを処理した後に行う。次に、圧力、たとえば4パールの圧縮空気を加え、シリコーンゴム（たとえば、General Electric Companyの供給するRTV 670）のような架橋性液体を人口

る。第8図において、参照符号21は、チャンネル22を構成する一体の基層/隔壁層部材を示し、23は、第2の基層を示している。

第8図に示す実施例は、たとえば、次のようにして製作できる。

所望のレリーフ・パターンを有するシリコン型プレートを、まず上述したように、单一の隔壁層についても、あるいは、好みしくは第6図におけるように複数の隔壁層についても製作する。次に、300~500μmのHostaflonフィルム（Hostaflonは、ドイツのBöchst AGの供給する熱可塑性堿化エラストマーである）をシリコン型面に取り付ける。オプションとして、この前に、離型剤を塗布する。次に、滑らかなシリコン・プレートを、すなわち、何らレリーフ・パターンのないシリコン・プレートをフィルムの上に取り付けてHostaflonフィルムを込み込む。次に、金の被覆をそれぞれのシリコン・プレートの外側に取り付ける。次いで、このサンドウィッヂをプレス手段内に置き、圧力（10~50kg/cm²）を加え、金被覆を電圧源に接続してサンドウィッヂを約150°Cまで電気加熱する。それによって、Hostaflonフィルムが軟化し、型面パターンがプラスチック・フィルムに刻印あるいは圧印される。次に、電圧源を遮断し、サンドウィッヂを冷却する。型から取り外した後、基層/隔壁層ユニットは、第8図に概略的に示すものに対応する接觸面を有し、隔壁層が厚さ約50μmのチャンネルを構成する。次に、圧印していないHostaflonフィルム層を第2基層

17を通して導入し、これを液体が出口18から漏れるまで残ける。UV光で光硬化させた後、基層シートを型から取り出し、型に取り付ける前にまだ行っていなかったならば、個々の基層部分（各々が基層2を構成する）に切断する。参照符号20は、第1図の薄紙8、9の接觸剤がチャンネルから構造内に入るのを防ぐ後方向止めストリップ（第1図には示していない）を示している。

第3図に示す、基層2とこれによって支持された隔壁層3とからなる構造は、第7A図に概略的に示すような多層構造を構成するのに使用できる。第7A図は、第7B図に示す3つの重なった隔壁層/基層組立を示している。このようにして、反応および分析のための非常に複雑なチャンネル幾何学形状を構成することができる。隣り合った隔壁層3のチャンネルは、それぞれの基層に設けた孔によって接続していてもよい。チャンネルの端は、第5図の基層2aのように閉じてある。

第1、5図に示す電気泳動プレートにおいて、隔壁層3を取り付けたより小さい基層2、2a（使い捨てでみると有利である）は、検出器手段7を備えたより大きい基層1から容易に切り離すことができるが、新しい基層/隔壁層組立2、3は、基層1（2つの構成要素のうちの面積の広い方）に取り付けることができる。

上述の構造に関連して、特に第4図に関連して、隔壁層3および2つの基層1、2のうちの一方の基層は、一体であってもよい。すなわち、同じ材料から一体部材として製作してもよい。これが第8図に概略的に示してある

として取り付けて構造を完成する。このフィルムは、好みしくは、平らなシリコン・プレートの間で上述したように熱/圧力処理されて滑らかな接触面を与えられている。次に、オプションとして、液体通過孔（第5図に14で示す）を穿孔する。

第9図は、クランプ部材24、25の間に挿入されて構成要素21、22、23間に効果的にシールする第8図の基層/隔壁層ユニット21、22を示している。上方のクランプ部材24は、チャンネルに液体を導入するための、たとえば、第5図に関連して説明した電気泳動プレートの場合には接觸剤を導入するための、孔27を通して隔壁層チャンネル22と連通する容器くぼみ26を包含する。

従来の毛管電気泳動に比較して、本発明による電気泳動プレートはいくつかの利点を有する。たとえば、毛管構造のための分散した入口、出口を設けるのが容易となり、これがまた、毛管チャンネル構造の一端でチャンネル部分においてサンプルの等速回転電気泳動液槽を行ったり、留分の回収や接続電解液の交換のような作業を可能とする。また、分取用途も考えられる。

図面に示し、先に説明したような矩形横断面の毛管チャンネルを有する電気泳動プレートは、さらに検出の観点から非常に有利である。普通の毛管電気泳動に比べて、個々の検出器システムを配置するのはかなり容易となる。その一方が上述した導電性検出器である。別の例としては、UV検出器がある。この場合、チャンネルは、チャンネル底（図示例では、基層1または1a）の1つまたは

それ以上の「窓」、すなわちUV透過部分を備えるとよい。このような窓は、チャンネルの底を構成している透明な基層を金属化して所望の位置に透明な開口または窓を設くことによって設けることができる。次に、UV光源で照明することによって検出を実施する。チャンネルの入口部分に一連のこのような窓を配置することによって、サンプル注入量を知ることができる。オプションとして、UV検出器のような検出器をチャンネルの全長にわたって配置し、それによって、チャンネル内のサンプル物質の移動を連続的に監視することができる。別の配置では、チャンネル底に向かって開口する複数本の光ファイバを用いて検出器アレイに光を送り、チャンネルの全部または一部を連続的に監視することができる。もちろん、他のタイプの検出器も可能である。容易に理解できるように、上述した検出原理は、電気泳動以外の用途、たとえばクロマトグラフィにとっても適応がある。

隔離層の弾性により、さらに、「サンドwich」を一緒に保持する力を与えることによって実施されるポンプ作用でナノリットルのサンプルを注入することも可能となる。また、プレート構造により、たとえばイオン交換器の成る領域で電気泳動チャンネル内のサンプル分子を濃縮することも可能となる。このようなイオン交換器領域を設ける一例が第10図に示してあり、この図は、第1、2、5図の基層1に相当する基層の具体例を示している。図示したように、基層28は、検出器電極29、30に加えて、イオン交換器材料の薄いストリップ31を有する。

たとえば、第5図の電気泳動プレートで電気泳動を実施するとき、ストリップ31はチャンネル4内にあり、チャンネルを通して付与される適当な緩衝剤内のサンプルは、まず、イオン交換器ストリップ31内で濃縮される。その間に、電気泳動緩衝剤が導入されてチャンネル4内の余剰のサンプルを除去する。サンプルは、次に、電気泳動するどまたはそれによって発生したpHシフトによって脱着される。

第11図は、上述したように歯刻したシリコン面について刻印を行うことによって製作したHostaflon電気泳動プレートで実施した、Bac IIを持つφ1.174の制限ダイジェストの電気泳動において得られた電気泳動図である。チャンネルの全長は50mmであり、幅は250μmであり、高さは50μmであった。使用にあたって、プレートをクランプ手段の平坦な表面の間で、全体で約100Nの力の下に締め付けた。分離チャンネルは、非イオン洗剤で構水化し、分離媒として10%糊状ポリアクリラミドを満たし、緩衝剤としてはTris-borate (pH8.3) を用いた。注入は、5sec/700Vの界面電動電であり、金電位陰極は、700Vであった。検出は、280nmのUVによって行った。

もちろん、本発明は、上述し、図示した特徴の実施例に限定されるものではなく、部付の請求の範囲に記載したような総括的な発明概念の範囲内で多くの修正、変更をなし得る。

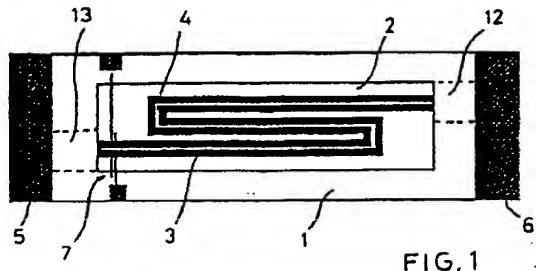


FIG. 1

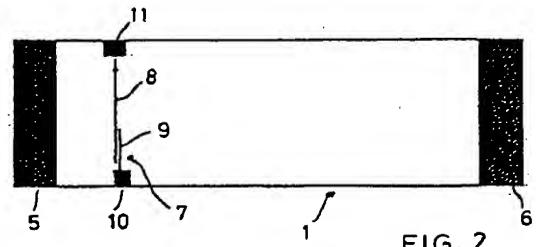


FIG. 2

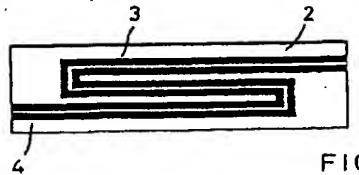


FIG. 3

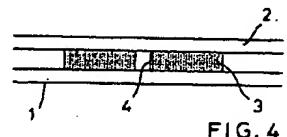


FIG. 4

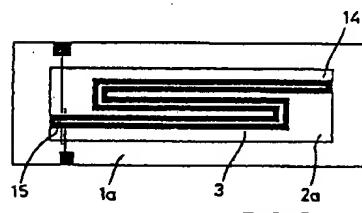


FIG. 5

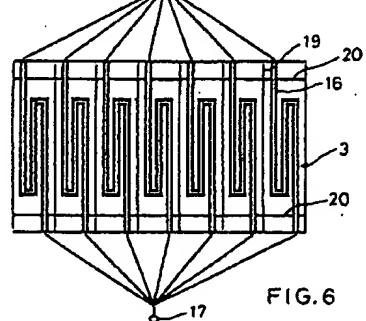


FIG. 6

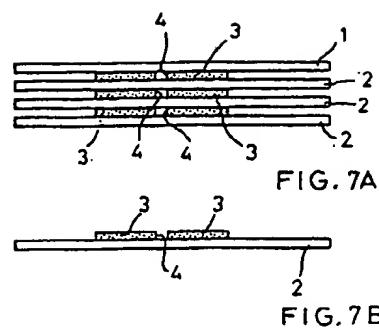


FIG. 7A

FIG. 7B

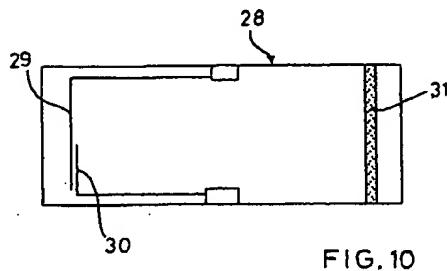


FIG. 10

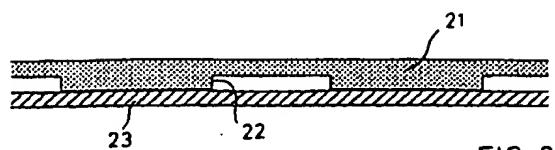


FIG. 8

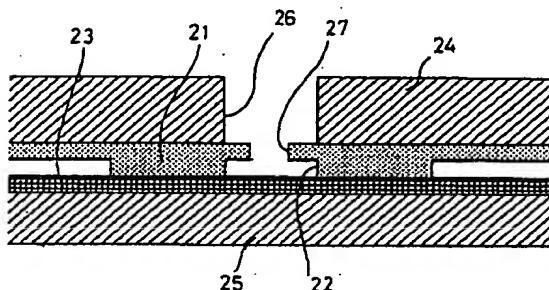
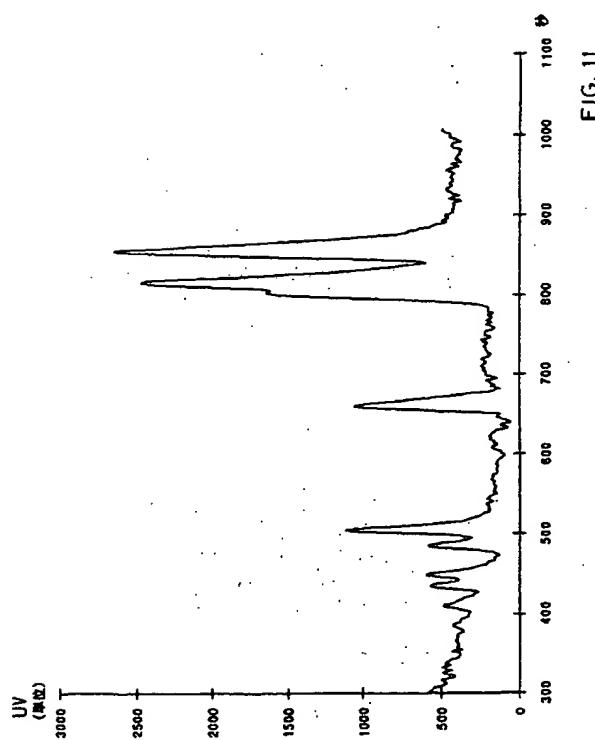


FIG. 9

要 約 書

ミクロ液体導道は、第1、第2のほぼ平らな形状安定性基層(1、2)と、弾性材料の中間隔壁層(3)などを包含し、前記隔壁層(3)にくぼみが形成されていて、前記第1、第2の基層のうちの少なくとも1つと共にミクロ空所システムまたはチャンネル・システムを構成している。この導道は、オプションとして第1基層(2)に取り付けあるいはそれと一緒に隔壁層を扁平な型にに対して成形することによって製造され、ミクロ空所システムまたはチャンネル・システムは、第2基層(1)およびオプションとして前記第1基層(2)を隔壁層(3)に取り付けることによって完成する。



特表平5-507793 (9)

四 保 河 安 告

PCT/SE 91/00327

電 聲 計 量 報 告

PCT/SE 91/00327

Patent document used in search report	Publication date	Patent family number(s)	Publication date
EP-A1- 0010456	80-04-30	AT-T-1366 CA-1123498 US-A-2410663 AT-T-4249 CA-A-1119831 EP-A-1138059 EP-A-0-0011737 EP-A-0-0011737 JP-C-1119515 JP-C-1248146 JP-A-53059325 JP-A-53071942 JP-T-53071942 JP-T-53074462 JP-T-53074462 JP-A-58026568 JP-A-58026568 US-A-4231021 US-A-4231029	82-08-15 82-08-10 81-03-03 83-06-15 82-03-15 82-10-15 80-09-10 80-09-03 84-03-21 85-01-16 85-05-08 85-05-10 85-06-09 81-08-08 81-08-08 80-11-11
US-A- 4900663	80-02-13	AU-B-594946 AU-O-5442396 BE-A-504335 CA-A-1281225 CH-A-571- DE-A-3505124 FR-A-25817408 GB-A-0-2180645 JP-A-52071832 ML-A-56013205 SE-A-580454	90-03-22 87-03-19 88-05-30 88-05-30 89-08-31 87-03-19 87-02-20 87-04-01 87-04-01 87-04-01 87-03-14
EP-A2- 0347579	89-12-27	DE-A-3818514 DE-A-3825907	89-12-07 90-02-01
EP-A2- 0107631	84-05-02	JP-A-59083047	84-05-14

第1頁の続き

④Int. Cl. *	識別記号	序内整理番号
B 01 D 57/02		7726-4D
B 01 L 3/00		7351-4C
G 01 N 30/60	A	8506-2J

⑦発明者 シエーディン, ホーカン

スウェーデン國 752 40 ウブサラ。リンツベルイスガタン 3